Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik der Charité
(Direktor: Prof. Dr. G. v. Bergmann)

Ueber den Einfluß des Pyramidons auf die Kohlehydratbilanz des menschlichen Diabetes mellitus

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des

Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Hans Sarkander
aus Mühlhausen in Thüringen

Tag der Promotion: 21. 7. 1939

Druck: Karl u. Richard Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstraße 44.

M151

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Siebeck

Referent: Dozent Dr. S. Thaddea.

Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ueber den Einfluß des Pyramidons auf die Kohlehydratbilanz des menschlichen Diabetes mellitus.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550804_0047

Einleitung.

Beobachtungen am Krankenbett verdanken wir ebenso wie dem physiologischen und pharmakologischen Experiment entscheidende Aufklärungen über Physiologie und Pathologie des Kohlehydratstoffwechsels. Der Diabetes mellitus als wichtigste Anomalie des Kohlehydratumsatzes ist eine ungemein häufige Erkrankung. Die Zuckerkrankheit beruht in erster Linie auf einer Schwäche der innersekretorischen Funktion des Pancreas, bei der die normale Verwertung des Traubenzuckers geschädigt ist. Der ganze diabetische Symptomenkomplex ist unmittelbar oder mittelbar Folge eines absoluten oder relativen Insulinmangels. Wenn die Insulinversorgung gedrosselt, oder auch wenn seine Wirksamkeit durch gewisse endokrine Hyperfunktionszustände (z. B. der Hypophyse, der Schilddrüse, oder der Nebennieren) beeinträchtigt wird, so kann Diabetes mellitus auftreten.

Wir wissen heute, daß der Krankheitsbegriff des Diabetes mellitus nicht mehr allein von der Betrachtung der lokalen Organveränderung abhängig ist, sondern daß die Reaktionsveränderung des Gesamtorganismus mit in den Begriff „Zuckerkrankheit" einzubeziehen ist (Hoff [15]). Die Zuckerkrankheit ist also pathogenetisch nicht immer auf eine reine Pancreaserkrankung zurückzuführen, vielmehr haben zweifellos am Zustandekommen und Ablauf dieses Leidens humorale und neurale Regulationsstörungen erheblichen Anteil. So führt beispielsweise im Experiment die Hypophysenentfernung zu Veränderungen in fast allen innersekretorischen Drüsen. Die Hypophyse mit ihren zahlreichen Hormonen führt bekanntlich morphologische und funktionelle Veränderungen an den übrigen innersekretorischen Organen (Schilddrüse, Nebenniere, Epithelkörperchen, Keimdrüsen, Bauchspeicheldrüse) herbei (Jores [19])). Dieser grundsätzliche Fortschritt in unserem klinischen Denken muß bei jeder innersekretorischen Erkrankung berück-

sichtigt werden, auch wenn zunächst nur die Erkrankung einer einzelnen Drüse im Vordergrund steht. So ist beim Diabetes mellitus fraglos auch an Korrelationsstörungen zwischen Schilddrüse und Pankreas sowie Zwischenhirn-Hypophyse und Pankreas zu denken, die eine krankhafte Zuckerausscheidung durchaus herbeiführen können. Gesteigerte Produktion des im Hypophysenvorderlappen vorkommenden thyreotropen bzw. kontrainsulären Hormons kann durch Reizung der Schilddrüse bzw. der Nebennieren Störungen im Kohlehydrathaushalt im Sinne einer diabetischen Stoffwechsellage herbeiführen.

Die überragende Bedeutung des Hypophysenvorderlappens für den Kohlehydratstoffwechsel geht vor allem aus den grundlegenden Untersuchungen von Houssay [14]) und seiner Schule hervor, die der Ausgangspunkt zur Entdeckung des kontrainsulären Hormons (Lucke) waren. Wie kompliziert die Verhältnisse bezüglich des Einflusses der Hypophyse auf den menschlichen Kohlehydratstoffwechsel liegen, ist daran ersichtlich, daß auch die Wirkstoffe des Hypophysenhinterlappens auf den Kohlehydratstoffwechsel Einfluß haben (Thaddea [31])). Aus den tierexperimentellen Untersuchungen von Houssay ergibt sich, daß offenbar Pankreas und Hypophyse die wichtigsten Regulatoren des Zuckerhaushaltes sind. Houssay [14]) konnte zeigen, daß bei Hunden bei gleichzeitiger Hypophysenentfernung der Pankreasdiabetes weitgehend gebessert und vielfach sogar aufgehoben wird. Derartige Tiere bleiben über ein halbes Jahr, in Versuchsreihen von Collip [8]) sogar neun Monate am Leben; sie sterben schließlich nicht an einem schweren Diabetes, sondern an einer im wesentlichen wohl durch die Hypophysenexstirpation bedingten Kachexie. Bemerkenswert ist nach Entfernung der beiden regulierenden Drüsen jede fehlende Stabilisierung des Blutzuckers. Demnach ist für die Entstehung des schweren experimentellen Pankreasdiabetes die Funktion der Hypophyse nicht gleichgültig. Dieser Eindruck von der Bedeutung der Hypophyse im Zuckerhaushalt wird vor allem durch zahlreiche Beobachtungen aus der menschlichen Pathologie weiter stark unterstützt.. Vereinzelt liegen sogar Befunde vor, welche völlig den Houssayschen Tierversuchen

entsprechen. So haben manche Autoren (Chabanier [6]), Puech [27]), Lobo-Onell [22]) und Lelu [20]) bei ganz besonders schweren Diabetesfällen mit hohem Insulinbedarf die Hypophyse operativ entfernt und dadurch eine erhebliche Besserung der diabetischen Störungen für längere Zeit erreicht. Ob diese technisch schwierige operative Behandlung sich allgemein einbürgern wird erscheint uns allerdings sehr zweifelhaft. Den gleichen Erfolg konnten die oben erwähnten Autoren auch in manchen Diabetesfällen durch eine Röntgenbestrahlung der Hypophyse erzielen.

Reizung oder Zerstörung eines Zentrums in der Medulla oblongata erzeugt vorübergehende Glykosurie. Seit der Entdeckung dieses Zuckerstiches durch Claude Bernard [2]) im Jahre 1853 hat man wiederholt dem neuralen Faktor bei der Entstehung des Diabetes mellitus eine gewisse Bedeutung zuerkannt. Vorübergehende Glykosurien lassen sich nicht nur durch experimentelle Reize an der Medulla oblongata oder dem Zwischenhirnsystem (Strieck [30]) erzielen, sondern werden auch in der menschlichen Pathologie, vor allem bei Hirnkrankheiten (Epilepsie, Apoplexie, Blutungen in den dritten Ventrikel, Geschwülste der Hirnbasis, Gehirnerschütterung und Schädelverletzungen) beobachtet. Die Frage des Nachweises relativ häufiger histologischer Veränderungen in den vegetativen Zuckerzentren (Lewy [21]), Dresel [9])), die zunächst scharfe Ablehnung (Spielmeyer [29]), L, R. Müller [25])) fand, ist, worauf besonders Hoff hinweist, noch nicht endgültig geklärt; in letzter Zeit aber hat aufgrund neuerer Untersuchungen (Urechia [32]), Inaba [17])) die neurale Komponente in der Pathogenese des Diabetes mellitus erheblich an Wahrscheinlichkeit gewonnen.

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß der Zuckerhaushalt von zahlreichen variablen Faktoren abhängig ist. Zweifellos ist die lokalisatorische Erklärung der diabetischen Stoffwechselstörung einseitig und heute nicht mehr haltbar. Die Ursache der Zuckerkrankheit ist vielmehr eine vielfältige, Störungen des funktionellen Zusammenspiels zwischen dem endokrin-neuralen Apparat und dem ihm übergeordneten vegetativen System sind von überragender Bedeutung.

Seit der Entdeckung des **Insulins** hat die früher mit Recht als unheilbar und tödlich geltende Zuckerkrankheit weitgehend ihre Schrecken verloren. Hier spielen heute vor allem die Depotinsuline, die eine protrahierte Wirkung (Hagedorn[12])) aufweisen, eine bedeutende Rolle. Charakteristisch für diese Depotinsuline ist, daß sie, ins Gewebe eingespritzt, viel langsamer resorbiert werden als das Altinsulin (Gottlebe[10]). Die diätetische Behandlung des Diabetes mellitus hat aber trotz dieser entscheidenden Fortschritte in der Insulinbehandlung nicht an Wichtigkeit verloren. Hier ist insbesondere größerer Wert als bisher auf eine ausreichende Kohlehydratbilanz zu legen (G. v. Bergmann[1]) Brentano[4]).

Eine gewisse Bedeutung besitzt auch heute noch die übrige medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus. Vor der Insulinära ist vor allem das Opium, das zweifellos hin und wieder den Zuckerhaushalt günstig beeinflussen kann, bei Zuckerkranken verordnet worden (Grafe[11])). Petrén[26]) empfiehlt es in Dosen von 3 × täglich 8 Tropfen Tinct. opii simplex (manchmal monatelang) als Unterstützungstherapie. Manchmal vermögen auch heute noch Mutterkornpräparate, vor allem das **Gynergen** die Insulinwirkung zu verstärken (Literatur bei Bertram[3])). Sedativa, insbesondere Luminal in kleinen Dosen sind gelegentlich bei Diabetikern angezeigt, die zu einer psychogenen Verstärkung ihrer Glykosurie neigen (Grafe[11])). Die von Singer[28]) inaugurierte Proteinkörpertherapie des Diabetes hat beim Menschen versagt (Grafe[11])).

In letzter Zeit werden therapeutische Erfolge bei Zuckerkranken nach Verabreichung von Antipyreticis, insbesondere des Pyramidons, mitgeteilt. Marx und Krause[24]) beobachteten häufig eine deutliche günstige Beeinflussung der Blutzuckertageskurven, auch die Glykosurie wurde durch das Pyramidon wiederholt verringert. Diese klinischen Studien finden eine Stütze in experimentellen Arbeiten von Chiari und Rigler[7]), de Carvalho[5]) und Högler[16]) über die Wirkung von Salicylderivaten, Antipyrin und Pyramidon auf den Kohlehydratstoffwechsel.

Die Untersuchungen an Tieren (Kaninchen) ergaben, daß die Antipyretica der Pyrazolongruppe (Pyramidon und Antipyrin) in kleinen Mengen den Blutzuckerspiegel erniedrigen, in größeren Dosen ihn aber regelmäßig erhöhen (Chiari und Rigler[7]), Högler[16]). Erstere kamen zu der Ansicht, daß die blutzuckersenkende Wirkung kleiner Pyramidonmengen über das Pancreas laufe, und durch eine Mehrproduktion von Insulin hervorgerufen würde. Högler[16]) kam jedoch auf Grund seiner tierexperimentellen Untersuchungen zum Ergebnis, daß das Pyramidon auf das im Hirnstamm liegende Zuckerzentrum einwirkt.

Die Blutzuckerregulation steht bekanntlich in inniger Beziehung zum Sympathicus und Parasympathicus. In mehreren Versuchsreihen, in denen einmal der Sympathicus durch Ergotamin, ein anderesmal der Parasympathicus durch Atropin ausgeschaltet wurde, konnte Högler[16]) beweisen, daß das Ergotamin imstande war, den Pyramidoneffekt (sowohl die Hyperglykämie bei Verabreichung großer Dosen als auch die Hypoglykämie durch Verabreichung kleiner Pyramidondosen) zu verhindern. Das Atropin dagegen verwandelt die durch kleine Dosen von Pyramidon erzeugte Hypoglykämie in eine Hyperglykämie und verstärkt die durch große Dosen von Pyramidon erzeugte Hyperglykämie. Sowohl die Ergotamin- als auch die Atropinversuche sprechen dafür, daß die Pyramidonhyperglykämie durch Reizung des hypothalamischen Zuckerzentrums zustandekommt, und daß der Reiz auf dem Wege über den Sympathicus zur Leber, Nebenniere und in die Peripherie gelangt. Es geht also aus den Ergotamin- bzw. Atropin-Pyramidonversuchen hervor, daß die im Hypothalamus ausgelöste Pyramidonhypoglykämie ähnlich wie die zentral ausgelöste Pyramidonhyperglykämie über den Sympathicus zustande kommt. Andernfalls wäre es nicht möglich, daß das Ergotamin die Pyramidonhypoglykämie verhindert. Auch wäre es unverständlich, warum bei Ueberwiegen des Sympathicotonus, nach Ausschaltung des Parasympathicus durch Atropin, schon kleine Pyramidondosen zu einer deutlichen Hyperglykämie führen könnten.

Diese experimentellen Feststellungen lassen es berechtigt erscheinen, die Frage des etwaigen Pyramidoneinflusses auf den Kohlehydrathaushalt unter verschiedenen Bedingungen bei Gesunden und Zuckerkranken auf klinisch experimentellem Wege zu untersuchen. Eine Aufrollung dieses ganzen Fragenkreises erscheint auch insofern angebracht, als genaue Bilanzuntersuchungen vor und nach peroralen Pyramidongaben, die allein eine sichere Aussage über den therapeutischen Erfolg oder Nichterfolg einer derartigen zusätzlichen Diabetesbehandlung gestatten, bisher im Schrifttum fehlen.

B. Methodik.

Unsere Untersuchungen wurden an Gesunden und Diabetikern unter Grundumsatzbedingungen vorgenommen. Die Versuchsanordnung war folgende: wir stellten zunächst den Blutzuckernüchternwert fest und untersuchten dann in kurzen Intervallen unter verschiedenen Bedingungen (vgl. Tabellen) bis zu zwei Stunden nach intravenöser Zufuhr von 0,5 g Pyramidon in Doppelbestimmungen den Blutzucker nach der Methode von Hagedorn und Jensen[13]). Bei einer Anzahl von Diabetikern, die diätetisch bzw. mit Insulin genau eingestellt waren, wurden vor und nach oraler Pyramidonzufuhr Bilanzuntersuchungen vorgenommen.

C. Versuchsergebnisse.

1. Einfluß des Pyramidons auf den Blutzuckergehalt Stoffwechselgesunder und Zuckerkranker.

Tabelle 1.

Nr. und Diagnose	Nach	Blutzucker in mg% nach intravenöser Zufuhr von 2 ccm physiologischer NaCl-Lösung, bzw. 0,5 g Pyramidon: Vorher	10 Minuten	25 Min.	50 Min.	85 Min.	120 Min.	Größte Blutzuckerschwankung in mg %
1. Gesund								
	NaCl	98	97	98	80	91	91	— 18
	Pyr.	85	89	94	96	98	106	+ 21
2. Gesund								
	NaCl	105	116	107	97	117	98	+ 4
	Pyr.	78	89	88	83	76	80	+ 9
3. Gesund								
	NaCl	91	87	96	93	84	87	— 2
	Pyr.	91	89	91	89	80	78	— 13
4. Diab. mell.								
	NaCl	184	184	184	175	171	166	— 18
	Pyr.	204	198	198	192	191	192	— 13
5. Diab. mell.								
	NaCl	281	274	265	251	243	237	— 44
	Pyr.	285	273	300	310	314	309	+ 17
6. Diab. mell.								
	NaCl	221	200	198	187	185	173	— 48
	Pyr.	261	255	245	244	234	226	— 35
7. Diab. mell.								
	NaCl	298	290	288	284	260	238	— 60
	Pyr.	300	291	280	271	141	138	—162
8. Diab. mell.								
	NaCl	206	196	181	187	185	177	— 29
	Pyr.	205	200	190	185	173	170	— 35
9. Diab. mell.								
	NaCl	240	240	238	216	207	203	— 37
	Pyr.	245	237	235	233	232	225	— 20

Blutzuckerkurven nach intravenöser Pyramidonverabreichung (0,5 g) wurden zunächst an insgesamt 3 Gesunden und 6 Zuckerkranken angestellt. Zwischen den beiden Blutzuckerkurven lagen durchschnittlich 2—3 Tage. Das Pyra-

midon wurde stets reaktionslos vertragen. Der Blutzucker wurde nach der intravenösen Verabreichung des Pyramidons in der Regel zwei Stunden lang untersucht.

Aus Tab. 1 geht hervor, daß bei Gesunden und Zuckerkranken die intravenöse Pyramidonzufuhr in Dosen von 0,5 g keine einheitlichen Aenderungen des Blutzuckers gegenüber den Leerversuchen herbeiführt. Im Gegensatz zu Marx und Krause[21]) haben wir bei zwei Gesunden sogar ein Blutzuckeranstieg beobachtet, während beim Diabetes mellitus im allgemeinen die Blutzuckersenkung nach Pyramidonverabreichung überwiegt. Dieser Blutzuckerabfall bei Diabetikern ist aber in keiner Weise verwertbar, weil auch im Leerversuch ungefähr die gleiche Blutzuckersenkung (mit Ausnahme von Fall 7 der Tab. 1) stattfindet.

2. Einfluß des Pyramidons auf den Ablauf der alimentären Dextrosekurve bei Gesunden und Zuckerkranken.

Tabelle 2.

Nr. und Diagnose	Nach	Blutzucker in mg% nach oraler Verabreichung von 50 g Dextrose bei gleichzeitiger intravenöser Zufuhr von 2 ccm physiologischer NaCl-Lösung bzw. 0.5 g Pyramidon						Anstieg in mg%
		Vorher	10 Minuten	25 Min.	50 Min.	85 Min.	120 Min.	
1. Gesund								
	NaCl	99	132	179	150	149	127	80
	Pyr.	106	120	124	172	120	108	66
2. Gesund								
	NaCl	95	132	148	118	132	83	53
	Pyr.	88	159	161	157	106	81	73
3. Gesund								
	NaCl	85	104	119	115	106	101	34
	Pyr.	89	94	102	108	111	106	22
4. Diab. mell.								
	NaCl	270	287	300	379	351	328	109
	Pyr.	282	308	343	362	368	353	86
5. Diab. mell.								
	NaCl	328	368	490	530	468	356	202
	Pyr.	306	342	378	490	480	476	184

Von besonderem Interesse war die Frage des Einflusses von intravenösen Pyramidoninjektionen auf die orale Dextrosebelastungskurve. Es wurden Untersuchungen insge-

samt an 3 Gesunden und 2 Zuckerkranken vorgenommen. In fast sämtlichen von uns beobachteten Fällen, sowohl bei Gesunden wie Diabetikern, führte die intravenöse Pyramidonverabreichung im Vergleich zu den Leerversuchen zu einem geringeren Blutzuckeranstieg. Unsere Ergebnisse stehen zu den Befunden von Marx und Krause[24]) im Gegensatz, die stets bei der gleichzeitigen Applikation von Dextrose und Pyramidongaben eine stärkere und länger anhaltende Steigerung des Blutzuckers bei Gesunden beschrieben haben. Allerdings haben diese Autoren bei Verabreichung des Pyramidons in der Phase der abfallenden Blutzuckerwerte regelmäßig eine beträchtliche Verstärkung der hypoglykämischen Nachschwankung beobachtet.

3. Wirkung des Pyramidons auf die Adrenalinhyperglykämie bei Gesunden und Zuckerkranken.

Tabelle 3.

Nr und Diagnose	Nach	Blutzucker in mg% nach subcutaner Adrenalininjektion (1 mg) bei gleichzeitiger intravenöser Zufuhr von 2 ccm physiologischer NaCl-Lösung bzw. 0,5 g Pyramidon. Vorher	10 Minuten	25 Min.	50 Min.	85 Min.	120 Min.	Anstieg in mg%
1. Gesund								
	NaCl	112	126	159	164	168	173	61
	Pyr.	130	146	155	175	159	151	45
2. Gesund								
	NaCl	90	85	108	168	152	127	78
	Pyr.	77	93	107	131	152	131	75
3. Gesund								
	NaCl	70	91	121	126	123	102	56
	Pyr.	74	83	97	118	121	104	47
4. Diab. mell.								
	NaCl	208	227	237	259	257	247	51
	Pyr.	200	204	201	191	187	180	4
5. Diab. mell.								
	NaCl	198	200	227	241	261	278	80
	Pyr.	190	178	215	227	214	206	37
6. Diab. mell.								
	NaCl	251	257	268	256	264	270	19
	Pyr.	241	228	205	195	260	251	19
7. Diab. mell.								
	NaCl	249	261	261	273	293	295	46
	Pyr.	226	217	230	249	275	293	67

Tabelle 3 zeigt anschaulich den Ablauf der Adrenalinblutzuckerkurve mit und ohne intravenöse Pyramidongaben bei Gesunden und Zuckerkranken. Man erkennt deutlich, wie bei den gesunden Versuchspersonen und bei einem Teil der Zuckerkranken (vgl. Nr. 4 und 5 der Tab. 3) das Pyramidon eine Abschwächung der Adrenalinhyperglykämie hervorruft. Bei manchen Versuchspersonen war keine eindeutige Pyramidonwirkung nachweisbar..

4. Wirkung des Pyramidons auf die Insulinhypoglykämie bei Gesunden und Zuckerkranken.

Tabelle 4.

Nr. und Diagnose	Blutzucker in mg% nach subcutaner Insulininjektion (10 E) bei gleichzeitiger intravenöser Zufuhr von 2 ccm physiologischer NaCl-Lösung bzw. 0,5 g Pyramidon.						Anstieg in mg%
	Nach	Vorher	10 Min.	25 Min.	50 Min.	85 Min.	120 Min.	
1. Gesund								
	NaCl	100	131	116	99	95	93	7
	Pyr.	102	99	82	78	68	81	34
2. Gesund								
	NaCl	108	100	94	93	91	72	36
	Pyr.	99	92	82	79	80	79	20
3. Gesund								
	NaCl	86	105	98	91	72	70	16
	Pyr.	89	96	81	68	63	65	26
4. Diab. mell.								
	NaCl	221	274	240	227	199	155	66
	Pyr.	257	244	239	223	206	148	109
5. Diab. mell.								
	NaCl	292	283	274	227	190	155	137
	Pyr.	340	321	310	303	244	206	134
6. Diab. mell.								
	NaCl	316	301	289	365	209	204	112
	Pyr.	321	313	310	291	211	184	137

Vergleichen wir die von uns bei Gesunden und Zuckerkranken nach Insulindarreichung beobachteten Blutzuckerwerte, so sehen wir bei gleichen Versuchsbedingungen unter Pyramidonzufuhr eine beinahe regelmäßige Verstärkung

des Blutzuckerabfalles.. In Uebereinstimmung mit Marx und Krause[24]) steht also fest, daß durch das Pyramidon sowohl beim Gesunden als auch beim Diabetiker eine deutliche Verstärkung der Insulinhypoglykämie bewirkt wird (vgl. Tab. 4).

5. Kohlehydratstoffwechselbilanzuntersuchung bei Diabetikern vor und nach peoralen Pyramidongaben.

Tabelle 5.

Kohlebilanzkurve vor und nach peroralen Pyramidongaben (10 x 0,1 g täglich) bei Diabetes mellitus.

Datum	Medikament	Gesamt-Kalorien	Eiw.	Fett	KH-Bilanz	Ges.-Zucker	Zucker %	Harnmenge	Blutzucker
7. 10. 38	—	1581	42	95	115 + 78	37	2,8	1300	
8. 10. 38	—	1581	42	95	115 + 33	82	4,1	2000	324 mg %
9. 10. 38	—	1581	42	95	115 + 77	38	2,0	1900	
10. 10. 38	—	1581	42	95	115 + 76	39	1,8	2100	
11. 10. 38	—	1581	42	95	115 + 74	41	3,1	1300	298 mg %
12. 10. 38	—	1581	42	95	115 + 69	46	3,5	1300	
13. 10. 38	—	1581	42	95	115 + 55	60	4,0	1500	300 mg %
14. 10. 38	10 × 0,1 Pyramidon	1581	42	95	115 + 69	46	3,8	1200	
15. 10. 38	10 × 0,1 Pyramidon	1581	42	95	115 + 73	42	3,0	1400	271 mg %
16. 10. 38	10 × 0,1 Pyramidon	1581	42	95	115 + 87	28	3,1	900	
17. 10. 38	10 × 0,1 Pyramidon	1581	42	95	115 + 94	21	1,5	1400	
18. 10. 38	—	1581	42	95	115 + 73	42	3,0	1400	
19. 10. 38	—	1581	42	95	115 + 72	43	4,3	1000	
20. 10. 38	—	1581	42	95	115 + 78	37	3,7	1000	
21. 10. 38	—	1581	42	95	115 + 70	45	2,6	1750	277 mg %

Durch die bisher beschriebenen Untersuchungen war festgestellt worden, daß bei Diabetikern vor allem die Insulinhypoglykämie im akuten Versuch durch Pyramidonzufuhr verstärkt wird. Für die nähere Erforschung der Beziehungen zwischen Pyramidon und Diabetes mellitus war es besonders wertvoll zu untersuchen, ob auch im exakt durchgeführten Kohlehydratbilanzversuch Pyramidonzufuhr irgendwelche Veränderungen hervorruft. Aus Tab. 5 geht einwandfrei hervor, daß beim Diabetes mellitus unter Py-

ramidondarreichung die Kohlehydratbilanz gegenüber der Vorperiode sich eindeutig bessert.. Gleichzeitig bemerkten wir regelmäßig ein Absinken des Blutzuckers. Für die Richtigkeit dieser Auffassung spricht ferner, daß nach Absetzen der peroralen Pyramidonmedikation eine erneute Verschlechterung der Kohlehydratbilanz eintritt (vergl. Tab. 5).

Von insgesamt 11 Bilanzuntersuchungen zeigten 10 Patienten eine deutliche Besserung der Kohlehydratbilanz nach Pyramidonzufuhr. Es handelte sich hierbei nicht nur um lediglich leichte diätetisch eingestellte Patienten sondern auch um mittelschwere mit Insulin behandelte Zuckerkranke. Wichtig erscheint uns aber der Hinweis, daß bei jugendlichen schweren Diabetikern Pyramidonverabreichung ohne Einfluß auf die Kohlehydratbilanz ist.

D. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Aus unseren klinischen Beobachtungen geht zunächst hervor, daß bei Gesunden und Zuckerkranken die intravenöse Pyramidonverabreichung keine verwertbaren Aenderungen des Blutzuckers hervorruft. Demgegenüber zeigt die orale Dextrosebelastungskurve unter Pyramidongaben bei Gesunden und Diabetikern regelmäßig einen geringeren Blutzuckeranstieg als in den Leerversuchen. Charakteristisch ist weiterhin die Abschwächung der Adrenalinblutzuckerkurve nach Pyramidonverabreichung bei Gesunden und Zuckerkranken. Aeußerst bedeutungsvoll ist ganz besonders die Verstärkung der Insulinhypoglykämie bei gleichzeitiger Pyramidonzufuhr sowohl bei gesunden als auch bei zuckerkranken Versuchspersonen.

Als Therapeutikum haben wir das Pyramidon bei 11 Zuckerkranken angewandt. Irgendwelche Störungen oder Schädigungen haben wir nach Pyramidonverabreichung beim Diabetes mellitus nicht beobachtet, vielmehr findet sich in der Regel eine deutliche Besserung der Kohlehydratbilanz insbesondere bei solchen Patienten, welche die Zeichen einer gesteigerten vegetativen Labilität aufweisen. Vor allem scheinen Altersdiabetiker auf Pyramidon gut anzusprechen, während schwere jugendliche Zuckerkranke keine Beein-

flussung der Kohlehydratbilanz durch Pyramidongaben erkennen lassen. Die Dosierung schwankt im Einzelfalle, im allgemeinen hat sich uns die orale Anwendung häufiger kleiner Dosen (10 × 0,1 g) bewährt. Wichtig scheint uns der Hinweis, daß bei gut eingestellten Zuckerkranken bei gleichzeitiger Pyramidonzufuhr der Abbau des Insulins meistens rascher vorgenommen werden kann. Bestehen gleichzeitig infektiöse und febrile Prozesse, so kann häufig synchron mit der Temperaturregulierung eine erhebliche Besserung der Kohlehydratbilanz erreicht werden.

Bezüglich der Frage des Wirkungsmechanismus des Pyramidons ist es naheliegend, an eine Beeinflussung der zentralnervösen Regulation des Kohlehydratstoffwechsels zu denken. Das Pyramidon scheint nach den tierexperimentellen Untersuchungen von Högler[16]) nicht nur das Temperaturzentrum, sondern auch das Zuckerzentrum und Diuresezentrum zu beeinflussen.. Unsere klinischen Ergebnisse stellen insofern eine weitere Stütze für die Annahme eines hypothalamischen Regulationszentrums des Kohlehydrathaushaltes dar, als das Pyramidon (Dimethylaminophenyldimethylpyrazolonum) offenbar zentral am übererregten Zuckerzentrum angreift.

E. Zusammenfassung.

1. Die intravenöse Pyramidonzufuhr (0,5 g) ist bei Gesunden und Zuckerkranken ohne Einfluß auf den Blutzucker.
2. Die orale Dextrosebelastungskurve verläuft unter Pyramidon bei Gesunden und Diabetikern flacher als in den Leerversuchen..
3. Die Adrenalinblutzuckerkurve wird durch Pyramidongaben bei Gesunden und Zuckerkranken abgeschwächt, die Insulinblutzuckerkurve unter den gleichen Bedingungen verstärkt.
4. Bei Zuckerkranken, insbesondere beim Altersdiabetes, wird die Kohlehydratbilanz durch orale Pyramidongaben (10 × 0,1 g) eindeutig gebessert, während jugendliche Diabetiker unbeeinflußt bleiben.
5. Es wird der Mechanismus erörtert, der bei Zuckerkranken die Besserung der Kohlehydratbilanz herbeiführt.

Literaturverzeichnis.

1. v. Bergmann, G.: Funktionelle Pathologie, Berlin, J. Springer *1936.*
2. Bernard, C.: Zitiert nach Ph. Broemser, Lehrbuch der Physiologie, S. 55, (1934).
3. Bertram, F.: Dtsch. Arch. klin. Med. 158, 76 (1927), Kli. Wo. *1928*, 1209.
4. Brentano, C.: D. M. W. *1935*, Nr. 10/11.
5. de Carvalho, A.: zitiert Nr. 15.
6. Chabanier: zitiert Nr. 15. (1925).
7. Chiari, H. u. Riegler R.: Arch. f. exp, Path. u. Pharm. 443 (1925).
8. Collip: zitiert Nr. 15.
9. Dresel: zitiert Nr. 15.
10. Gottlebe, P.: Kli. Wo. 1939, 485.
11. Grafe, E.: Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung, Berlin, J. Springer *1931.*
12. Hagedorn, H. C.: J. amer. med. Assoc. *106*, 177, (136).
13. Hagedorn u. Jensen: Biochem. Z. *135*, 46 (1923).
14. Houssay, zitiert Nr. 15.
15. Hoff, F.: M. m. W. *1938*, 161 (210).
16. Högler, F.: Z. exp. Med. *84*, 50 (1932).
17. Inaba: zitiert Nr. 15.
18. Joel: zitiert Nr. 15.
19. Jores, A.: Kli. Wo. *1937*, 1777. Kli. Wo. *1938*, 689.
20. Lelu: zitiert Nr. 15.
21. Lewy: zitiert Nr. 15.
22. Lobo-Onell: zitiert Nr. 15.
23. Lucke: Z. f. klin. Med. *122*, 23 (1932).
24. Marx u. Krause: Verhdl. dtsch. Gesell. f. inn. Med. Wiesbaden, *45*, 412 (1933).
25. Müller, L. R.: zitiert Nr. 15.
26. Petrén: Diab. studier. Kopenhagen, 1923.
27. Puech: zitiert Nr. 15.
28. Singer: Die Reizkörperbehandlung des Diabetes, Wien, J. Springer 1929.
29. Spielmeyer: zitiert Nr. 15.
30. Strieck: Verhdl. dtsch. Gesellsch. inn. Med. Wiesbaden, *56*, 208 (1938).
32. Urechia: zitiert Nr. 15.
31. Thaddea, S.: Z. f. klin. Med., *125*, 175 (1933).

Lebenslauf.

Ich, Hans Sarkander, wurde am 29. Oktober 1912 zu Mühlhausen in Thüringen geboren. Nach dreijährigem Besuch der Volksschulen in Mühlhausen in Thüringen und Merzig an der Saar trat ich dann in das Realprogymnasium zu Merzig an der Saar ein. Die Klassen Unter- und Oberprima erledigte ich am Realgymnasium zu Dillingen an der Saar. Dort bestand ich im Jahre 1932 das Abitur. Nach zweisemestrigem Studium an der Universität Freiburg im Breisgau 1932/33 belegte ich das folgende Sommersemester 1933 in Würzburg und bestand dort den I. Teil des medizinischen Vorexamens und nach weiteren zwei Semestern den II. Teil des medizinischen Vorexamens. Nach vollständig bestandenem Physikum belegte ich meine beiden ersten klinischen Semester an der Universität Bonn, wo ich auch in den Semesterferien famulierte.

Die letzten vier klinischen Semester hörte ich an den Universitätskliniken zu Berlin, wo ich am 14. Januar 1938 auch das medizinische Staatsexamen bestand. Mein praktisches Jahr erledigte ich an der II. Med. Klinik der Charité. Am 14. Januar 1939 erhielt ich meine Bestallung als Arzt. Zur Zeit bin ich als Volontärassistent noch weiter an der II. Medizinischen Klinik der Charité tätig.